

Показатели гемостаза у больных острым миелоидным лейкозом в период манифестации заболевания

С.Г. Владимирова, Л.Н. Тарасова, О.Ю. Скольская

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России

Контакты: Софья Геннадьевна Владимирова vlsg@mail.ru

Цель работы — оценка свертывающей системы крови у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в период манифестации заболевания. Определяли показатели свертывающей и фибринолитической систем, уровни основных физиологических антикоагулянтов и маркеров внутрисосудистого свертывания у 44 пациентов с впервые выявленным ОМЛ (варианты FAB: M0, M1, M2, M4, M5). Мужчин — 20, женщин — 24, возраст 20–76 лет (медиана 49,5 года). У 18 больных не было инфекционных осложнений (группа 1), у 26 — были (группа 2). Геморрагии наблюдались у 15 (57,7 %) пациентов из 2-й группы и только у 2 (11 %) — из 1-й. У больных выявлено состояние гиперкоагуляции, что подтверждается повышением содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов и D-димеров, снижением активности протеина С, угнетением Хагеман-зависимого фибринолиза. Положительная корреляция уровня С-реактивного белка с уровнем D-димеров и антигена фактора Виллебранда (ФВ:Ag), и отрицательная — с результатами протромбинового теста подтверждают, что при развитии инфекции у больных ОМЛ нарастает интенсивность внутрисосудистого свертывания. Таким образом, к значимым факторам риска развития тромбозоморрагических осложнений у больных с впервые выявленным ОМЛ наряду с тромбоцитопенией следует относить наличие инфекции и высокий уровень лейкоцитов.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, гиперкоагуляция, геморрагии, тромботические осложнения, инфекционные осложнения

Hemostasis in acute myeloid leukemia patients during disease manifestation

S.G. Vladimirova, L.N. Tarasova, A.Yu. Skolskaya

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Russian Federal Medical-biological Agency

The aim of the study was assessment of blood coagulation parameters in acute myeloid leukemia (AML) patients during disease manifestation. Coagulation and fibrinolysis parameters, physiological anticoagulants levels and intravascular coagulation markers were detected. 44 patients with newly diagnosed AML (FAB: M0, M1, M2, M4, M5), m/f = 20/24, aged 20–76 years (median — 49.5 years) were included in the study. 18 patients without infectious complications were classified as a group 1; 26 patients with infectious complication — as a group 2. Hemorrhages were observed in 15 patients (57.7 %) from group 2 and only in 2 patients (11 %) from group 1. The patients showed elevated levels of soluble fibrin monomer complexes and D-dimer levels, decreased protein C activity, inhibition of Hageman-dependent fibrinolysis, which indicates the hypercoagulation. Infection in AML patients accompanied by increased intravascular coagulation that confirmed by positive correlation of CRP with D-dimer levels and von Willebrand factor antigen (VWF:Ag) and by negative correlation with prothrombin tests results. Thus, infection and high leucocytes count in patients with newly diagnosed AML should be considered as significant risk factors for thrombohemorrhagic complications as well as thrombocytopenia.

Key words: acute myeloid leukemia, hypercoagulation, hemorrhage, thrombotic complications, infection

Геморрагии и тромбозы нередко сопутствуют первичным проявлениям острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) [1–3]. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови может наблюдаться уже в дебюте заболевания, доминировать в клинической картине, предопределять неблагоприятный исход болезни не только при остром промиелоцитарном лейкозе (FAB-M3), но и при других вариантах ОМЛ [4]. Нарушения свертывания крови при гемобластозах обусловлены самим неопластическим процессом; их механизмы широко дискутируются в литературе. По мнению одних авторов, геморрагический синдром (ГС) чаще всего бывает вызван развитием амегакариоцитарной тромбоцитопении вследствие подавления нормального кроветворения [5]. Другие исследователи причиной ГС считают способность бластных клеток продуци-

ровать тканевой тромбопластин и активированные факторы свертывания, а также раковые прокоагулянты, являющиеся прямыми активаторами ф.ф.П и X. Кроме того, лейкемические клетки, циркулирующие в периферической крови, продуцируют большое количество фибринолитических и антифибринолитических агентов, которые приводят к гиперкоагуляции, депрессии фибринолитической активности и появлению продуктов фибринолиза [3, 6]. Важную роль играет также продукция цитокинов и других метаболитов, повреждающих сосудистый эндотелий и усиливающих адгезию и агрегацию тромбоцитов [1, 3].

Развитие тромботических осложнений у пациентов с острыми лейкозами связывают в первую очередь с тем, что при гиперлейкоцитозе, развивающемся в острый период заболевания, происходит

агрегация лейкоцитов в микрососудистом русле. Это приводит к активации внутрисосудистого свертывания, усугубляющего лейкостаз, и развитию полиорганной недостаточности [3].

Тяжелая аплазия кроветворения, вызванная лейкозным процессом, является причиной развития бактериальных инфекций в первично-активной фазе заболевания [7, 8]. Эндотоксин и другие бактериальные агенты вызывают резкое увеличение продукции цитокинов и белков острой фазы, активацию нейроэндокринной системы и системы свертывания, протеолиз, липолиз и т. п. Воспаление и свертывание крови — это процессы, имеющие ряд общих звеньев и составляющие единую систему защитного ответа организма [9]. Первое связующее их звено обеспечивает эндотелий; монослой его клеток выполняет роль поверхности, на которой разворачиваются данные процессы [10–12]. При токсемии изменения в эндотелиоцитах приводят к коллагеновой активации агрегации тромбоцитов и коагуляции через активацию кининового каскада и ф.ХП [13, 14].

Поскольку инфекции и тромбгеморрагические осложнения, в том числе зависящие от самого лейкозного процесса, могут повысить летальность, актуальными остаются вопросы дальнейшего изучения патогенеза острых лейкозов и разработки методов ранней диагностики осложнений. Учитывая это, многие авторы рекомендуют исследовать гемостаз у всех больных уже в дебюте заболевания [5, 15–17].

Целью данной работы явилась оценка свертывающей системы крови у больных ОМЛ в период манифестации заболевания.

Пациенты и методы

Было обследовано 44 пациента с впервые выявленным ОМЛ до применения химиотерапии; мужчин — 20, женщин — 24. Возраст больных составил 20–76 лет (медиана 49,5 года). Варианты ОМЛ по FAB-классификации: M0 — 2, M1 — 4, M2 — 25, M4 — 9, M5 — 4 больных. Инфекционные осложне-

ния при госпитализации отсутствовали у 18 пациентов (1-я группа). У остальных 26 пациентов (2-я группа) были инфекционные осложнения разной степени тяжести. При поступлении больным проводили общепринятые в гематологии клинические и лабораторные методы исследования, в число которых входит определение в периферической крови количества лейкоцитов, бластных клеток и тромбоцитов. Степень тромбоцитопении определяли по В.А. Аграненко [18]. Тяжесть ГС оценивали по 4 типам в соответствии с классификацией Н. Дабберха [19] (табл. 1). У 1 (2,3 %) пациента при поступлении наряду с ГС I степени и наличием инфекционного процесса (лихорадка выше 38 °С без видимых очагов инфекции) был выявлен тромбоз вен левой голени. Количество лейкоцитов $0,9 \times 10^9/\text{л}$; это не позволяет ассоциировать данный тромботический эпизод с лейкостазом. По данным Н.С. Kwaan [3], разные авторы сообщают, что тромботические осложнения у больных ОМЛ составляют от 1,6 до 10,8 % случаев.

Исследовали показатели свертывающей и фибринолитической систем крови, уровни основных физиологических антикоагулянтов и маркеров тромбинемии. Содержание антигена фактора Виллебранда (ФВ:Ag) определяли с набором TECHNOZYM® vWF:Ag ELISA фирмы "Technoclone". С использованием тест-систем фирмы "Diagnostica Stago — Roche" оценивали следующие показатели: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), с реагентом РТТа, выраженное в виде индекса АПТВ [20], протромбиновый индекс (ПТИ) с Neoplastin Plus, концентрацию фибриногена с набором Fibrinogen Reagent, уровень D-димеров методом латексной агглютинации с набором D-Dimer Test. Результаты последнего теста получали в следующих интервалах: < 500, 501–1000, 1001–1500, 1501–2000, 2001–2500, 2501–3000, > 3000 нг/мл (норма ≤ 500 нг/мл). Чтобы данные можно было обрабатывать статистически, им присвоили баллы от 1 до 7. Активность плазминогена и протеина С (ПрС) исследовали

Таблица 1. Распределение тромбоцитопении и ГС у больных с впервые выявленным ОМЛ

	Степень тяжести		1-я группа (n = 18)		2-я группа (n = 26)	
Тромбоцитопения	нет	11 (61,2 %)	5 (20 %)	$3,95 \pm 0,48^*$	$27,8 \pm 3,4$	$38,1 \pm 3,0^*$
	легкая	5 (27,8 %)	12 (48 %)	$2,88 \pm 0,68$	$27,0 \pm 4,5$	$28,1 \pm 5,8$
	умеренная	1 (5,5 %)	4 (16 %)	$2,88 \pm 0,68$	$27,0 \pm 4,5$	$28,1 \pm 5,8$
	глубокая	1 (5,5 %)	4 (16 %)	$2,88 \pm 0,68$	$27,0 \pm 4,5$	$28,1 \pm 5,8$
ГС	нет	16 (89 %)	11 (42,3 %)	$2,88 \pm 0,68$	$27,0 \pm 4,5$	$28,1 \pm 5,8$
	I	1 (5,5 %)	8 (30,8 %)	$2,88 \pm 0,68$	$27,0 \pm 4,5$	$28,1 \pm 5,8$
	II	1 (5,5 %)	5 (19,3 %)	$2,88 \pm 0,68$	$27,0 \pm 4,5$	$28,1 \pm 5,8$
	III	—	1 (3,8 %)	$2,88 \pm 0,68$	$27,0 \pm 4,5$	$28,1 \pm 5,8$
	IV	—	1 (3,8 %)	$3,01 \pm 0,56$	$28,9 \pm 4,8$	$30,5 \pm 5,6$

Таблица 2. Лабораторные показатели больных с впервые выявленным ОМЛ (медиана, размах)

Показатели	1-я группа (без инфекции) (n = 18)	2-я группа (инфекция) (n = 26)	Показатели здоровых лиц
ПТИ, %	90* (73–108)	84* (72–109)	102 (89–111), n = 50
Индекс АПТВ	1,09 (0,80–1,52)	1,02 (0,79–1,97)	1,01 (0,84–1,17), n = 35
Фибриноген, г/л	4,0* (0,3–8,0)	4,6* (1,6–7,5)	2,5 (1,7–4,2), n = 35
ФВ:Ag, %	150* (50–233)	141* (60–397)	85 (60–150), n = 65
ф.VIII, %	163* (111–262)	195* (111–254)	100 (59–152), n = 50
АТП, %	87 (68–186)	109 (46–248)	102 (60–140), n = 33
ПрС, %	75 (32–129)	63* (11–125)	91 (53–136), n = 22
РФМК в ортофенантролиновом тесте, мкг/мл	75* (30–280)	170* (75–282)	35 (30–65), n = 40
РФМК в этаноловом тесте, у. е.	1* (0–3)	3* (1–3)	0 (0–1), n = 35
Время ХПа-ЗЭЛ, мин	11,1 (5,0–57,3)	22,7* (5,7–62,0)	7,0 (5,5–14,4), n = 35
Плазминоген, %	100 (54–137)	99 (42–123)	99 (70–130), n = 35
D-димеры, баллы	3* (1–7)	5* (1–7)	1 (< 500 – у 100 % здоровых)
СРБ, мг/мл	5,5* (0,0–43,0)	81,0* (8,0–383,0)	0,0 (0,0–2,5), n = 50
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	120* (10–280)	60 (15–200)	150–400
Количество лейкоцитов, $\times 10^9$ /л	9,5 (1,6–69,2)	38,6 (0,9–191,8)	4–10
Количество бластных клеток, $\times 10^9$ /л	1,7 (0,03–62,3)	11,8 (0,04–178,4)	В норме отсутствуют

Примечания: * – $p < 0,05$ относительно здоровых; XXX – $p < 0,05$ при сопоставлении результатов 1-й и 2-й групп.

амидолитическими методами с использованием наборов ХромоТех-Плазминоген фирмы «Технология-Стандарт» и РЕАХром-Протеин С НПО «РЕНАМ». Определяли также активность фактора VIII, Хагеман-зависимый эуглобулиновый лизис (ХПа-ЗЭЛ), активность антитромбина III (АТП) [21], растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) в ортофенантролиновом и этаноловом тестах [22]. Этаноловый тест считается качественным (результат положительный или отрицательный), но в связи с различной интенсивностью образования хлопьев или сгустка при положительном результате мы применяли градацию, обозначающую в условных единицах (у. е.): 0 (отрицательный результат) – прозрачная или опалесцирующая плазма, 1 – наличие мелкой зернистости и хлопьев, 2 – наличие крупных хлопьев или рыхлого сгустка, 3 – наличие крупного плотного желеобразного сгустка. Помимо показателей гемостаза определяли уровень С-реактивного белка (СРБ) иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Hitachi 902 с тест-системой фирмы "Roche".

Результаты и обсуждение

Показатели гемостаза пациентов с впервые выявленным ОМЛ представлены в табл. 2. Чтобы оценить и разделить влияние непосредственно лейкозного процесса и присоединившихся инфекционных осложнений на свертывающую систему крови, сопоставили результаты коагулограмм больных 1-й и 2-й групп. Кроме того, провели корреляционный анализ взаимосвязи между показателями коагулограммы и уровнями СРБ, количеством лейкоцитов, бластных клеток и тромбоцитов, а также тяжестью ГС у пациентов без инфекционных осложнений (табл. 3) и у таковых на фоне инфекции (табл. 4).

Результаты определения ПТИ у больных обеих групп были достоверно ниже нормы ($p < 0,05$), однако большинство значений этих выборок не выходило за пределы нормальных колебаний (см. табл. 2). Между группами значения ПТИ не различались. Индексы АПТВ не отклонялись от нормы и не различались между группами. Оба показателя имели значимую корреляцию с количеством тромбоцитов: ПТИ – положительную, а АПТВ – отрицательную (см. табл. 3). Это свидетельствует о снижении общего коагуляционного потенциала

Таблица 3. Коэффициенты корреляции (r) между показателями коагулограммы и уровнями СРБ, количеством лейкоцитов, бластных клеток и тромбоцитов у больных с впервые выявленным ОМЛ без инфекционных осложнений

Лабораторный показатель	Количество тромбоцитов	Количество лейкоцитов	Количество бластных клеток	СРБ
ПТИ	0,521*	-0,672*	-0,573*	-0,569*
Инд. АПТВ	-0,545*	0,142	0,041	0,250
Фибриноген	0,298	0,029	0,139	0,163
ФВ:Ag	-0,043	0,210	0,315	0,300
ф.VIII	-0,141	0,280	-0,038	-0,050
АТIII	-0,076	0,006	-0,093	0,259
ПрС	-0,089	0,037	0,139	0,193
РФМК в ортофенантролиновом тесте	-0,024	0,193	0,025	0,165
РФМК в этаноловом тесте	-0,398	0,286	0,362	0,438
Время ХПа-ЗЭЛ	0,068	-0,436	-0,235	-0,065
Плазминоген	0,477	0,253	-0,094	-0,291
D-димеры	-0,353	0,276	0,396	0,210
Количество тромбоцитов	—	—	—	-0,600*
Количество лейкоцитов	-0,656*	—	—	0,663*
Количество бластных клеток	-0,418	0,785*	—	0,489

Примечания: * — коэффициенты корреляции значимы на уровне $p < 0,05$.

Таблица 4. Коэффициенты корреляции (r) между показателями коагулограммы и уровнями СРБ, количеством лейкоцитов, бластных клеток и тромбоцитов, а также тяжестью ГС у больных с впервые выявленным ОМЛ при инфекции

Лабораторный показатель	Количество тромбоцитов	Количество лейкоцитов	Количество бластных клеток	СРБ	ГС
ПТИ	0,245	-0,290	-0,401	-0,433*	-0,350
Инд. АПТВ	0,094	0,018	0,291	-0,136	0,156
Фибриноген	0,540*	-0,627*	-0,678*	0,004	-0,421*
ФВ:Ag	0,216	-0,097	-0,035	0,394	-0,019
ф.VIII	0,134	-0,173	-0,158	0,127	-0,320
АТIII	0,015	-0,304	-0,339	0,098	-0,325
ПрС	-0,230	-0,013	0,006	-0,001	-0,009
РФМК в ортофенантролиновом тесте	0,251	-0,481*	-0,474*	0,298	-0,144
РФМК в этаноловом тесте	0,046	-0,124	0,038	0,043	-0,324
Время ХПа-ЗЭЛ	0,357	-0,364	-0,337	0,364	0,109
Плазминоген	0,355	-0,355	-0,367	-0,300	-0,439*
D-димеры	-0,124	0,276	0,350	0,545*	0,153
Количество тромбоцитов	—	—	—	-0,038	-0,597*
Количество лейкоцитов	-0,467*	—	—	-0,004	0,395*
Количество бластных клеток	-0,456*	0,909*	—	0,118	0,279

Примечания: * — коэффициенты корреляции значимы на уровне $p < 0,05$.

у больных 1-й группы, в значительной мере зависящее от числа тромбоцитов.

Концентрация фибриногена в среднем превышала норму у всех обследованных ($p < 0,05$) (см. табл. 2). Снижение ее менее 2,0 г/л вследствие потребления выявлено лишь у 1 больного в 1-й и также 1 — во 2-й группах. Следует отметить, что фибриноген, на котором сходятся пути свертывания крови (тромбоцитарный и коагуляционный), относится также и к белкам острой фазы. Повышение его уровня происходит в процессе воспалительного ответа организма на заболевание или инфекцию. Как и СРБ, фибриноген был значимо выше нормы, однако уровни его концентрации в 1-й и 2-й группах не различались. Корреляция между этим показателем и СРБ отсутствовала (см. табл. 3, 4). Следовательно, фибриноген не может быть использован как маркер инфекционных осложнений у больных с впервые выявленным ОМЛ.

Содержание ФВ:Ag — маркера повреждения сосудистого эндотелия — значительно превышало норму у пациентов обеих групп (см. табл. 2), что свидетельствует о мембраноагрессивном действии опухолевых прокоагулянтов бластных клеток на эндотелий и активации его протромбогенных свойств. Активность ф. VIII также была достоверно выше нормы, что характерно для состояния гиперкоагуляции.

Уровни АТIII и ПрС между группами статистически не различались, хотя активность ПрС у больных 2-й группы была значимо ниже нормы. Это подтверждает повышение его потребления при развитии инфекционного процесса, приводящего к активации внутрисосудистого свертывания [23, 24]. Под воздействием провоспалительных цитокинов может также происходить снижение синтеза АТIII, протеинов С и S в печени, которое особенно выражено при развитии сепсиса [25, 26]. У подавляющего большинства обследованных лиц было отмечено повышение уровней РФМК — маркеров тромбинемии. Выявлены также различия между их значениями у больных 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$).

Провоспалительные цитокины, тромбин и бактериальный эндотоксин подавляют сосудистую фибринолитическую активность за счет увеличения синтеза и секреции ингибитора активатора пламиногена (РАI-1) эндотелиоцитами в ответ на предшествующее высвобождение этими же клетками активатора пламиногена тканевого типа (t-РА) [20, 24]. Таким образом, активация фибринолиза при тяжелом инфекционном процессе быстро сменяется ослаблением фибринолитической активности [27]. В наших исследованиях показатели фибринолитической системы проявляли себя по-разному. Удлинение времени ХПа-ЗЭЛ в группе больных с инфекционными осложнениями было значимо выше, чем у здоровых, а также у пациентов без инфекции ($p < 0,05$) (см. табл. 2). Вместе с тем 23 % результатов из 2-й группы находились в пределах нормы, что соответствует наблюдениям других исследователей, отмечавших волнообразное изменение фибринолитической активности [28, 29]. В то же время активность пламиногена — централь-

ного фермента фибринолитической системы — в среднем не отличалась от нормы у пациентов обеих групп, однако у 2 больных 1-й группы и у 6 — 2-й она была снижена; при этом во 2-й группе активность пламиногена коррелировала с тяжестью ГС (см. табл. 4).

D-димеры образуются в процессе лизиса сгустка крови под влиянием пламина и некоторых протеолитических ферментов. Концентрация их в крови пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина, что позволяет судить об интенсивности процессов образования и разрушения фибриновых сгустков. Уровни D-димеров у больных с впервые выявленным ОМЛ были выше нормы; это подтверждает выраженную активацию процессов внутрисосудистого свертывания и фибринолиза. У 27,8 % больных 1-й группы D-димеры находились в пределах нормы (< 500 нг/мл), а максимальный их уровень (> 3000 нг/мл) выявлялся лишь у 11 % лиц. Среди пациентов 2-й группы они не отклонялись от нормы лишь у 11,4 %, а максимальные их величины обнаружены у 30,8 %. Несмотря на это значимых различий между результатами в исследуемых группах не выявлено (см. табл. 2). Корреляция между содержанием D-димеров и СРБ ($r_s = 0,545$) доказывает взаимосвязь между интенсивностью внутрисосудистого тромбообразования и тяжестью инфекционно-воспалительного процесса (см. табл. 4).

Количество лейкоцитов и бластных клеток у пациентов с инфекцией было значительно выше, чем без инфекции, что объясняется следующим: чем выше лейкоцитоз, тем сильнее подавлен нормальный миелопоэз, соответственно и иммунитет; это обуславливает более легкую подверженность больных инфекциям. Количество тромбоцитов во 2-й группе было значимо ниже, чем в 1-й, что также подтверждает угнетение нормального кроветворения. При этом в обеих группах выявлена обратная зависимость между числом тромбоцитов и лейкоцитов, а также тромбоцитов и бластных клеток (см. табл. 3, 4); это в свою очередь свидетельствует о снижении количества кровяных пластинок по причине их недостаточного образования, а не потребления вследствие инфекционной активации гемостаза.

Таблица 5. Соответствие тяжести ГС количеству тромбоцитов у больных с впервые выявленным ОМЛ

	Степень тяжести ГС	Число больных	Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$
1-я группа (n = 18)	нет	16 (89 %)	10–280
	I	1 (5,5 %)	60
	II	1 (5,5 %)	45
2-я группа (n = 26)	нет	11 (42,3 %)	54–200
	I	8 (30,8 %)	15–120
	II	5 (19,3 %)	15–60
	III	1 (3,8 %)	60
	IV	1 (3,8 %)	19

Между количеством тромбоцитов и тяжестью ГС установлена заметная обратная зависимость: $r_s = -0,597$ (см. табл. 4). Это соответствует общеизвестному положению, что тромбоцитопения является фактором, predisposing к развитию геморрагических осложнений. Вместе с тем в 1-й группе тромбоцитопения была у 38,8 % больных, а ГС — лишь у 11 %; а во 2-й — у 80 % и 57,7 % соответственно (см. табл. 1). Данные, представленные в табл. 5, показывают, что полного соответствия между тяжестью ГС и степенью тромбоцитопении у больных ОМЛ в период манифестации заболевания не наблюдалось.

Заключение

Обобщая изложенное, следует отметить, что инфекционные и тромбогеморрагические осложнения возникают не только в процессе терапии ОМЛ; они присутствуют и в дебюте заболевания. Тромбоцитопения, вызванная подавлением нормального кроветворения вследствие пролиферации лейкемических клеток, яв-

ляется основной, но не единственной причиной развития геморрагий у больных ОМЛ в дебюте заболевания. Еще до начала химиотерапии на фоне инфекционных осложнений выявляется состояние гиперкоагуляции, о чем свидетельствует повышение содержания маркеров тромбоинемии — РФМК, снижение активности ПрС, а также угнетение Хагеман-зависимого фибринолиза.

Положительная корреляция СРБ с D-димерами, а также с прямым маркером эндотелиального повреждения — ФВ:Аг и отрицательная — с ПТИ подтверждает, что при развитии инфекции у больных ОМЛ в период манифестации заболевания нарастает интенсивность внутрисосудистого свертывания, что может приводить не только к геморрагическим, но и тромботическим осложнениям. Таким образом, проведенные нами исследования доказывают, что к значимым факторам риска развития тромбогеморрагических осложнений у больных с впервые выявленным ОМЛ наряду с тромбоцитопенией следует отнести наличие инфекции и высокий уровень лейкоцитов.

Л и т е р а т у р а

1. Barbui T., Falanga A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia. *Semin Thromb Haemostas* 2001;27(6): 593–604.
2. Falanga A., Rickles F.R. Management of Thrombohemorrhagic Syndromes (THS) in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:165–71.
3. Kwaan H.C. Double hazard of thrombophilia and bleeding in leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:151–7.
4. Баркаган З.С. ДВС-синдром и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура при онкогематологических заболеваниях. *Вестн гематол* 2005;1(3):14–7.
5. Dixit A., Chatterjee T., Mishra P. et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia at presentation and during induction therapy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13(3):292–8.
6. Nadir Y., Katz T., Sarig G. et al. Hemostatic balance on the surface of leukemic cells: the role of tissue factor and urokinase plasminogen activator receptor. *Haematologica* 2005;90:1549–56.
7. Абдулкадыров К.М., Чуданова Т.В. Диагностика и лечение бактериальных и микотических инфекций у больных гемобластомами. *Вестн гематол* 2005;1(3):5–13.
8. Галстян Г.М., Будянский В.М., Городецкий В.М. Течение и прогноз септического шока у больных гемобластомами и апластической анемией в состоянии агранулоцитоза. *Анестезиол и реаниматол* 1996;1:18–23.
9. Levi M., ten Cate H., van der Poll T. Endothelium: interface between coagulation and inflammation. *Crit Care Med* 2002;30(Suppl 5):220–4.
10. Levi M., Keller T.T., van Gorp E., ten Cate H. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res* 2003;60(1):26–39.
11. Keller T.T., Mairuhu A.T., de Kruif M.D. et al. Infections and endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2003;60(1):40–8.
12. Strukova S. Blood coagulation-dependent inflammation. Coagulation-dependent inflammation and inflammation-dependent thrombosis. *Front Biosci* 2006;11:59–80.
13. Галстян Г.М. Городецкий В.М., Шулуток Е.М. и др. Полиорганная патология при септическом шоке у больных с гемобластомами. *Анестезиол и реаниматол* 2000;2:36–40.
14. Момот А.П., Мамаев А.Н. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома. *Клинич онкогематология* 2008;1(1):63–71.
15. Черепанова В.В. Диагностика и коррекция осложнений современной программной химиотерапии острых лейкозов. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004.
16. Перевалова Н.Н. Нарушения коагуляционного гемостаза у больных острым миелобластным лейкозом в процессе полихимиотерапии и при инфекционно-септических осложнениях. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005.
17. Мустафина Г.Н. Состояние эндотелия и гемостаз у больных острым миелобластным лейкозом при проведении химиотерапии и инфекционных осложнений. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009.
18. Аграненко В.А. Клиника тромбоцитопенических геморрагий. В кн. А.Г. Румянцев, В.А. Аграненко. *Клиническая трансфузиология. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА*, 1998. С. 127–129.
19. Дабберха Н. Обеспечение компонентами крови больных острыми лейкозами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1992.
20. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. СПб., 1999. 117 с.
21. Ройтман Е.В., Смолянский А.Я. Методы исследования системы гемостаза. В кн. *Клиническая лабораторная аналитика. Т. III. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории*. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Лабпресс, 2000. С. 156–345.
22. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 296 с.
23. Van der Poll T., de Jonge E., Levi M. Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001;27(6):639–51.
24. Shcoute M., Wiersinga W.J., Levi M., van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol* 2008;83:536–45.
25. Yamamoto K., Shimokawa T., Kojima T. et al. Regulation of murine protein C gene expression in vivo: effects of tumor necrosis factor- α , interleukin-1 and transforming growth factor- β . *Thromb Haemost* 1999;82:1297–301.
26. Соменова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л., Зубрихина Г.Н. Состояние системы гемостаза у больных со злокачественными новообразованиями. *Клинич онкогематол* 2008;1(3):266–72.
27. Кречетова А.В., Галстян Г.М., Васильев С.А. Система свертывания крови при сепсисе. *Гематол и трансфузиол* 2010;5:20–34.
28. Levi M., Cate H., van der Poll T., van Deventer S.J.H. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* 1993;270:975–9.
29. Mavrommatis A.C., Theodoridis T., Economou M. et al. Activation of the fibrinolytic system and utilization of the coagulation inhibitors in sepsis: comparison with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:1853–9.